

10/520 484

Rec'd I / PTO 06 JAN 2005

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/004804 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61M 1/36, 1/16

(72) Erfinder; und

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/005657

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZHANG, Wei
[DE/DE]; Johannigasse 20, 97421 Schweinfurt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Mai 2003 (30.05.2003)

(74) Anwälte: OPPERMANN, Frank usw.; John-F.-
Kennedy-Strasse 4, 65189 Wiesbaden (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

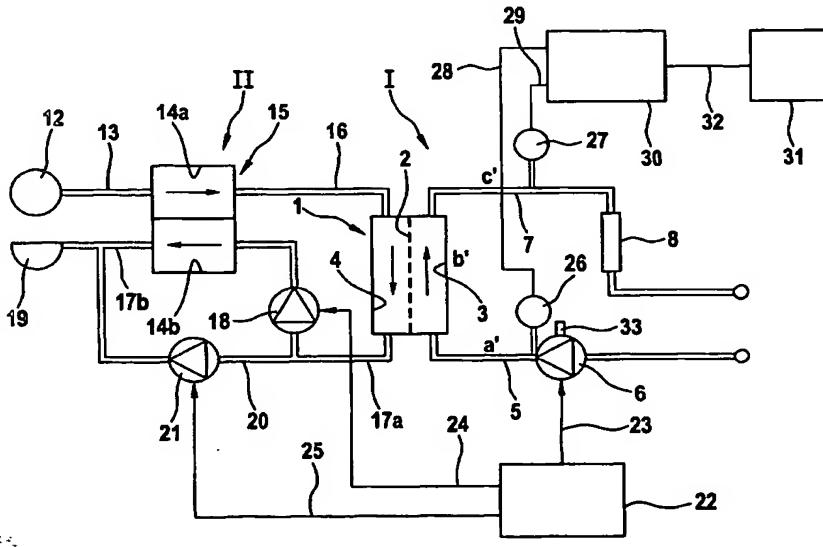
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR DETERMINING BLOOD VOLUME DURING AN EXTRACORPOREAL BLOOD TREATMENT

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BESTIMMUNG DES BLUTVOLUMENS WÄHREND EINER EXTRAKORPORALEN BLUTBEHANDLUNG



(57) Abstract: The invention relates to a method for determining blood volume during extracorporeal blood circulation, which is based on measuring the propagation rate or propagation time of the pulse waves propagating in the extracorporeal circulation system. The invention preferably involves the measurement of the propagation rate or propagation time of the pulse waves generated by the blood pump (6), which is placed in arterial branch (5) of the blood line (5, 7). The device (30) for determining blood volume can make use of the pressure sensor (27), which is placed the venous branch (7) of the blood line and which is already provided in prior art blood treatment devices. As a result, the amount of equipment required is relatively low.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/004804 A1



TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Bestimmung des Blutvolumens während einer extrakorporalen Blutbahn beschrieben, das auf der Messung der Ausbreitungsgeschwindigkeit oder Laufzeit der sich im extrakorporalen Kreislauf ausbreitenden Pulswellen beruht. Vorzugsweise wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit oder Laufzeit der von der Blutpumpe (6) generierten Pulswellen gemessen, die im arteriellen Zweig (5) der Blutleitung (5,7) angeordnet ist. Die Vorrichtung (30) zur Bestimmung des Blutvolumens kann von dem Drucksensor (27) im venösen Zweig (7) der Blutleitung Gebrauch machen, der in den bekannten Blutbehandlungsvorrichtungen ohnehin vorhanden ist. Daher ist der apparative Aufwand verhältnismässig gering.

Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung des Blutvolumens während einer extrakorporalen Blutbehandlung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung des Blutvolumens während einer extrakorporalen Blutbehandlung mit einer Blutbehandlungseinrichtung in einem extrakorporalen Blutkreislauf sowie eine Vorrichtung zur Bestimmung des Blutvolumens während einer extrakorporalen Blutbehandlung.

Zur Entfernung von harnpflichtigen Substanzen und zum Flüssigkeitsentzug werden beim akuten und chronischen Nierenversagen verschiedene Verfahren zur apparativen Blutreinigung bzw. Blutbehandlung eingesetzt. Bei der Hämodialyse (HD) überwiegt der diffusive Stofftransport, während bei der Hämofiltration (HF) ein konvektiver Stofftransport über die Membran stattfindet. Eine Kombination aus beiden Verfahren ist die Hämodiafiltration (HDF).

Während der extrakorporalen Blutbehandlung strömt das Blut des Patienten über einen arteriellen Zweig eines Schlauchleitungssystems in eine Blutbehandlungseinrichtung, beispielsweise einen Hämodialysator oder Hämofilter, und strömt von der Blutbehandlungseinrichtung über einen venösen Zweig des Leitungssystems zurück zum Patienten. Das Blut wird mittels einer Blutpumpe, insbesondere Rollenpumpe gefördert, die im arteriellen Zweig des Leitungssystems angeordnet ist. Dem Patienten kann während der extrakorporalen Behandlung Flüssigkeit entzogen werden (Ultrafiltration).

Eine der Hauptkomplikationen bei der extrakorporalen Blutbehandlung stellt ein akuter Blutdruckabfall (Hypotonie) dar, den ein zu hoher bzw. schneller Flüssigkeitsentzug hervorrufen kann.

Es gibt verschiedene Lösungen für dieses Problem. Zum einen sind Blutdruckmonitore bekannt, die eine Änderung des Blutdrucks kontinuierlich überwachen und die Ultrafiltration in Abhängigkeit von der Blutdruckänderung regeln. Zum anderen sind Blutvolumenmonitore bekannt, die das relative Blutvolumen während der Dialysebehandlung messen und eine Regelung der Ultrafiltration in Abhängigkeit vom relativen Blutvolumen vornehmen.

Die DE-C-197 46 377 beschreibt eine Vorrichtung zur Messung des Blutdrucks, die auf der Erfassung der Ausbreitungsgeschwindigkeit oder Laufzeit der sich über das arterielle Gefäßsystem des Patienten fortpflanzenden Pulswellen beruht, die durch dessen Herzkontraktionen erzeugt werden.

Aus der DE-A-40 24 434 ist eine Vorrichtung zur Ultrafiltrationsregelung bekannt, bei der zum Bestimmen des relativen Blutvolumens der Druck im extrakorporalen Kreislauf überwacht wird. Aus der Veränderung des Drucks im Laufe der Blutbehandlung gegenüber dem Druck zu Behandlungsbeginn wird auf die Veränderung des Blutvolumens geschlossen.

Aus der DE 100 51 943 A1 ist ein Verfahren zur nicht-invasiven Blutdruckmessung von Patienten auf der Grundlage von Pulswellenlaufzeiten während einer extrakorporalen Blutbehandlung bekannt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, das die Bestimmung des Blutvolumens während einer extrakorporalen Blutbehandlung ohne grösseren apparativen Aufwand erlaubt. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist, eine Vorrichtung zu schaffen, die ohne grösseren apparativen Aufwand die Bestimmung des Blutvolumens während einer extrakorporalen Blutbehandlung ermöglicht.

Die Lösung dieser Aufgaben erfolgt erfindungsgemäss mit den Merkmalen der Patentansprüche 1 bzw. 8. Vorteilhafte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

Das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtung beruhen auf dem Generieren von Pulswellen in dem extrakorporalen Blutkreislauf, wobei die Ausbreitungsgeschwindigkeit oder Laufzeit der sich im extrakorporalen Kreislauf ausbreitenden Pulswellen gemessen wird. Das Blutvolumen wird aus der gemessenen Ausbreitungsgeschwindigkeit bzw. Laufzeit der Pulswellen bestimmt.

Das Blutvolumen kann aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit bzw. Laufzeit der Pulswellen bestimmt werden, weil bestimmte Blutbestandteile, z.B. Hämoglobin, Proteine etc. im extrakorporalen Blutkreislauf verbleiben, das Plasmawasser aber entfernt wird. Daher können Änderungen der Konzentration der Blutbestandteile zur Messung der Blutvolumenänderung herangezogen werden.

Wenn im Folgenden vom Blutvolumen die Rede ist, wird darunter sowohl das absolute als auch relative Blutvolumen verstanden. Das relative Blutvolumen zum Zeitpunkt t ist definiert durch:

$$RBV(t) = \frac{V(t)}{V(0)} \quad (1)$$

wobei

$V(0)$ das Blutvolumen zum Zeitpunkt $t = 0$, d.h. zu Beginn der Dialysebehandlung, und

$V(t)$ das Blutvolumen zum Zeitpunkt t , d.h. im Verlauf der Behandlung ist.

Da das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtung von der ohnehin in den bekannten Dialysemaschinen vorhandenen Druckmessung Gebrauch macht, ist der apparative Aufwand verhältnismässig gering. Für die Bestimmung des Blutvolumens ist lediglich eine entsprechende Ergänzung der Software für die Mikroprozessorsteuerung der Maschine erforderlich.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit oder Laufzeit der Druckpulswellen im extrakorporalen Kreislauf gemessen, die von der Blutpumpe hervorgerufen werden, die im extrakorporalen Kreislauf der bekannten Hämodialysemaschinen angeordnet ist. Bei der Blutpumpe der bekannten Dialysemaschinen handelt es sich im allgemeinen um eine Rollenpumpe, die bei jeder Umdrehung des Pumpenrotors Druckpulse erzeugt.

Die von der Blutpumpe generierten Pulswellen werden vorzugsweise mit einem Drucksensor detektiert, der bei den bekannten Dialysemaschinen im extrakorporalen Kreislauf angeordnet ist.

Zur Steigerung der Genauigkeit kann die Druckmessung vorteilhaft mit einem Drucksensor vorgenommen werden, der ohne Luftsäule in direktem Kontakt am Blutschlauch oder an einer davor vorgesehenen Druckmeßkammer angeordnet ist, durch die die Blutleitung verläuft.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die Blutpumpe im arteriellen Zweig der Blutleitung stromauf der Blutbehandlungseinrichtung und der Drucksensor zum Detektieren der Pulswellen stromab der Blutbehandlungseinrichtung im venösen Zweig der Blutleitung angeordnet. Damit ist die Strecke, über die die Laufzeit zu messen ist, der zwischen Blutpumpe und Drucksensor liegende Teil der Blutleitung.

Wenn der Zeitpunkt, zu dem die Pulswellen von der Blutpumpe generiert werden, nicht bekannt ist, können die von der Blutpumpe generierten Pulswellen mit einem zweiten Drucksensor detektiert werden, der stromauf der Blutbehandlungseinrichtung im arteriellen Zweig der Blutleitung angeordnet ist. Der Zeitpunkt kann aber auch von der Stellung des Pumpenrotors abgeleitet werden, die beispielsweise mit einem Hallsensor erkannt wird. Der Hallsensor kann dabei einen mit dem Rotor sich drehenden Magneten aufweisen, dessen Magnetfeld periodisch eine an dem Stator befindliche Hall-Sonde durchdringt, an der ein entsprechendes elektrisches Spannungssignal abgegriffen werden kann.

Eine weitere Ausführungsform sieht die Bestimmung des relativen Blutvolumens aus dem Verhältnis der Ausbreitungsgeschwindigkeiten oder Laufzeiten der Pulswellen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten der Blutbehandlung, insbesondere zu Beginn und während des Verlaufs der Behandlung vor.

Im folgenden wird ein Ausführungsbeispiel einer Dialysemaschine mit einer Vorrichtung zur Bestimmung des relativen Blutvolumens anhand der Zeichnungen näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1 die wesentlichen Komponenten einer Dialysemaschine mit einer Vorrichtung zur Bestimmung des relativen Blutvolumens in stark vereinfachter schematischer Darstellung und

Fig. 2 den zeitlichen Verlauf der Signale eines arteriellen und venösen Drucksensors zur Bestimmung des Drucks im arteriellen bzw. venösen Zweig der Blutleitung bzw. des Signals eines Hallsensors zur Bestimmung der Stellung des Pumpenrotors.

Die Hämodialysevorrichtung weist einen Dialysator 1 auf, der durch eine semipermeable Membran 2 in eine Blutkammer 3 und eine Dialysierflüssigkeitskammer 4 getrennt ist. Der Einlass der Blutkammer ist mit einem Ende einer arteriellen Blutzuführleitung 5 verbunden, in die eine arterielle Blutpumpe 6 geschaltet ist, während der Auslass der Blutkammer 3 mit einem Ende einer venösen Blatabführleitung 7 verbunden ist, in die eine Tropfkammer 8 geschaltet ist. Blutzuführ- und -abführleitung 5, 7 sind konventionelle Schlauchleitungen, die den arteriellen bzw. venösen Zweig des extrakorporalen Kreislaufs I bilden.

Bei der Blutpumpe 6 handelt es sich um eine konventionelle Rollenpumpe, die mit jeder Umdrehung zwei Druckpulse generiert, die sich über die Blutzuführleitung 5, die Blutkammer 3 und die Blatabführleitung 7 im extrakorporalen Blutkreislauf I fortpflanzen. Die Druckpulswellen werden immer dann erzeugt, wenn der Rotor der Rollenpumpe 6 eine bestimmte Stellung einnimmt. Zur Überwachung der Stellung des Pumpenrotors weist die Rollenpumpe 6 einen Hallsensor 33 auf. Das Dialysierflüssigkeitssystem II der Hämodialysemaschine umfasst eine Einrichtung 12 zur Bereitstellung der Dialysierflüssigkeit, die über den ersten Abschnitt 13 einer Dialysierflüssigkeitszuführleitung mit dem Einlass der ersten Kammerhälfte 14a einer Bilanziereinrichtung 15 verbunden ist. Der zweite Abschnitt 16 der Dialysierflüssigkeitszuführleitung verbindet den Auslass der ersten Bilanzierkammerhälfte 14a mit dem Einlass der Dialysierflüssigkeitskammer 4. Der Auslass der Dialysierflüssigkeitskammer 4 ist über den ersten Abschnitt 17a einer Dialysierflüssigkeitsabführleitung mit dem Einlass der zweiten Bilanzierkammerhälfte 14b verbunden. In den ersten Abschnitt 17a der Dialysierflüssigkeitsabführleitung ist eine Dialysierflüssigkeitspumpe 18 geschaltet. Der Auslass der zweiten Bilanzierkammerhälfte 14b ist über den zweiten Abschnitt 17b der Dialysierflüssigkeitsabführleitung mit einem Auslauf 19 verbunden. Stromauf der Dialysierflüssigkeitspumpe 18 zweigt von der Dialysierflüssigkeitsabführleitung 17a eine Ultrafiltratleitung 20 ab, die ebenfalls zu dem Auslauf 19 führt. In die Ultrafiltratleitung 20 ist eine Ultrafiltrationspumpe 21 geschaltet.

Eine üblicherweise vorhandene zweite Bilanzkammer, die parallel und phasenverschoben zur ersten Bilanzkammer betrieben wird, um einen nahezu konstanten Fluß zu gewährleisten, ist der Einfachheit halber in Fig. 1 nicht gezeigt.

Die Hämodialysemaschine umfasst ferner eine zentrale Steuereinheit 22, die über Steuerleitungen 23 bis 25 mit der Blutpumpe 6, der Dialysierflüssigkeitspumpe 18 und der Ultrafiltrationspumpe 21 verbunden ist.

Während der Hämodialysebehandlung wird die Blutkammer von dem Blut des Patienten und die Dialysierflüssigkeitskammer des Dialysators von der Dialysierflüssigkeit durchströmt. Da die Bilanziereinrichtung 15 in den Dialysierflüssigkeitsweg geschaltet ist, kann nur so viel Dialysierflüssigkeit über die Dialysierflüssigkeitszuführleitung zufließen, wie Dialysierflüssigkeit über die Dialysierflüssigkeitsabführleitung abfließen kann. Mit der Ultrafiltrationspumpe 21 kann dem Patienten Flüssigkeit entzogen werden.

Die Hämodialysemaschine weist darüber hinaus eine Vorrichtung zur nicht-invasiven Bestimmung des relativen Blutvolumens während der Dialysebehandlung auf. Diese Vorrichtung macht von verschiedenen Komponenten der Hämodialysemaschine Gebrauch. Daher ist sie Teil der Dialysemaschine. Nachfolgend wird die Vorrichtung zur Bestimmung des relativen Blutvolumens im Einzelnen beschrieben.

Die Vorrichtung zur Bestimmung des relativen Blutvolumens weist einen Drucksensor 26 zum Messen des Drucks in der Blutzuführleitung 5 stromab der Blutpumpe 6 und stromauf der Blutkammer 3 des Dialysators 1 und einen Drucksensor 27 zum Messen des Drucks in der Blutabführleitung 7 stromab der Blutkammer 3 des Dialysators auf. Beide Drucksensoren 26, 27 sind über Signalleitungen 28, 29 mit einer Auswerteinheit 30 verbunden, in der die Signale der Sensoren verarbeitet werden. Diese Auswerteinheit ist Bestandteil der Mikroprozessorsteuerung der Hämodialysemaschine. Aus den gemessenen Druckwerten bestimmt die Auswerteinheit das relative Blutvolumen, das auf einer Anzeigeeinheit 31 angezeigt wird, die über eine Datenleitung 32 mit der Auswerteinheit verbunden ist.

Nachfolgend wird die Funktionsweise der Vorrichtung zur Bestimmung des relativen Blutvolumens RBV beschrieben. Die Bestimmung des relativen Blutvolumens beruht auf der Messung der Laufzeit der von der Blutpumpe 6 generierten Pulswellen, die sich im extrakorporalen Blutkreislauf I ausbreiten. Die Messstrecke L setzt sich aus den Teilen der Blutleitung und der Blutkammer

zwischen arteriellem und venösem Drucksensor 26, 27 zusammen. Diese Strecke L ist in Fig. 1 mit a', b' und c' bezeichnet.

Der theoretische Zusammenhang zwischen der Pulswellenlaufzeit und dem RBV wird wie folgt hergeleitet. In einer inkompressiblen Flüssigkeit, die sich in einem elastischen zylindrischen Rohr mit der Querschnittsfläche A befindet, wird die Ausbreitungsgeschwindigkeit c einer longitudinalen Druckwelle gegeben durch:

$$c = \sqrt{\frac{Adp}{\rho dA}} \quad (2)$$

wobei

- c Pulswellengeschwindigkeit
- ρ Dichte der Flüssigkeit
- dp Druckänderung
- dA Flächenänderung

Bei der Dialysebehandlung beträgt die Laufzeit PTT („Pulse Transit Time“) über den Teil des Blutschlauchsystems (Messstrecke) mit der Gesamtlänge L zwischen dem vorzugsweise unmittelbar stromab der Blutpumpe angeordneten arteriellen Drucksensor bzw. der Blutpumpe und dem venösen Drucksensor:

$$PTT = \frac{L}{c} = L \sqrt{\frac{\rho}{A} \cdot \frac{dA}{dp}} \quad (3)$$

Aus Gleichung (3) ergibt sich:

$$PTT(t_0) = L \sqrt{\rho(t_0) \left(\frac{dA / A(t_0)}{dp} \right)_{t_0}} \quad (4)$$

$$PTT(t) = L \sqrt{\rho(t) \left(\frac{dA / A(t)}{dp} \right)_t} \quad (5)$$

wobei

PTT(t ₀)	Laufzeit zum Zeitpunkt t ₀
PTT(t)	Laufzeit zum Zeitpunkt t

Mit Gleichung (4) und (5) erhält man:

$$\frac{PTT(t)}{PTT(t_0)} = \sqrt{\frac{\rho(t)}{\rho(t_0)} \frac{\left(\frac{dA / A(t)}{dp} \right)_t}{\left(\frac{dA / A(t_0)}{dp} \right)_{t_0}}} \quad (6)$$

$$\left(\frac{PTT(t)}{PTT(t_0)} \right)^2 = \frac{\rho(t)}{\rho(t_0)} K(P) \quad (7)$$

$$K(P) = \left(\frac{dA / A(t)}{dp} \right)_t / \left(\frac{dA / A(t_0)}{dp} \right)_{t_0} \quad (8)$$

Hierbei bezeichnet K(P) das Verhältnis der Dehnungsgrösse des Schlauchs zum Zeitpunkt t und t₀.

Die Massendichte des Blutes ist mit dem Verhältnis des Massenanteils des Proteins und Wassers im Blut zum gesamten Blutvolumen definiert durch:

$$\rho(t_0) = \frac{m_{protein}(t_0) + m_{water}(t_0)}{V(t_0)} \quad (9)$$

$$\rho(t) = \frac{m_{protein}(t) + m_{water}(t)}{V(t)} \quad (10)$$

wobei

$\rho(t_0)$	Massendichte des Blutes zum Zeitpunkt t_0
$\rho(t)$	Massendichte des Blutes zum Zeitpunkt t
$V(t_0)$	Blutvolumen zum Zeitpunkt t_0
$V(t)$	Blutvolumen zum Zeitpunkt t
$m_{protein}(t_0)$	Masse der Proteine in $V(t_0)$ zum Zeitpunkt t_0
$m_{protein}(t)$	Masse der Proteine in $V(t_0)$ zum Zeitpunkt t
$m_{water}(t_0)$	Masse des Wassers in $V(t_0)$ zum Zeitpunkt t_0
$m_{water}(t)$	Masse des Wassers in $V(t_0)$ zum Zeitpunkt t

Da die Membran eines Dialysators für den überwiegenden Teil der Blutproteine nicht durchlässig ist, bleibt der Blutproteingehalt während der Hämodialyse annähernd konstant, d.h. $m_{protein}(t) = m_{protein}(t_0)$. Aus Gleichung (9), (10) und (1) ergibt sich:

$$\frac{\rho(t)}{\rho(t_0)} = \frac{1}{RBV(t)} \left(1 - \frac{m_{water}(t_0) - m_{water}(t)}{m_{protein}(t_0) + m_{water}(t_0)} \right) \quad (11)$$

Mit $m_{water}(t_0) - m_{water}(t) = V(t_0) \cdot [1 - RBV(t)]$. ρ_w lässt sich Gleichung (11) in der Form

$$\frac{\rho(t)}{\rho(t_0)} = \frac{1}{RBV(t)} \left(1 - \frac{\rho_w}{\rho(t_0)} + RBV(t) \frac{\rho_w}{\rho(t_0)} \right) \quad (12)$$

schreiben, wobei ρ_w die Massendichte von Wasser bezeichnet.

Mit Gleichung (7) und (12) erhält man

$$\left(\frac{PTT(t)}{PTT(t_0)} \right)^2 = \frac{1}{RBV(t)} \left(1 - \frac{\rho_w}{\rho(t_0)} + RBV(t) \frac{\rho_w}{\rho(t_0)} \right) K(P) \quad (13)$$

Die Lösung dieser Gleichung lautet

$$RBV(t) = \frac{\left(1 - \frac{\rho_w}{\rho(t_0)} \right) K(P)}{\left(\frac{PTT(t)}{PTT(t_0)} \right)^2 - \frac{\rho_w}{\rho(t_0)} K(P)} \quad (14)$$

Wenn das Schlauchsystem elastisch ist und es innerhalb des Proportionalitätsbereichs (Elastizitätsbereich) bei der Behandlung bleibt, ist nach dem Hookeschen Gesetz $K(P)=1$. Daraus ergibt sich:

$$RBV(t) = \frac{1 - \frac{\rho_w}{\rho(t_0)}}{\left(\frac{PTT(t)}{PTT(t_0)} \right)^2 - \frac{\rho_w}{\rho(t_0)}} \quad (15)$$

Gleichung (15) zeigt, dass das relative Blutvolumen $RBV(t)$ eine Funktion des Verhältnisses der Laufzeiten und der Blutdichte zum Zeitpunkt t_0 ist. Unter der

Annahme, dass die Blutdichte vor der Dialysebehandlung für alle Patienten annähernd gleich ist, hängt RBV(t) nur vom Verhältnis der Laufzeiten ab.

Wenn die Elastizität des Schlauchs allerdings vom Druck im Schlauch abhängt, insbesondere wenn ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der Elastizität und dem Druck besteht, kann eine Kennkurve für K(P) verwendet werden.

Zu Beginn der Dialysebehandlung bestimmt die Auswerteinheit 30 die Laufzeit PTT(t_0) zum Zeitpunkt t_0 . Dieser Wert wird in einem Speicher gespeichert. In diesen Speicher werden auch die Werte für die Massendichte ρ_w von Wasser und die Massendichte $\rho(t_0)$ des Blutes zu Beginn der Dialysebehandlung eingelesen. Diese Werte werden als Konstanten angenommen. Sie können extern eingegeben oder fest vorgegeben sein.

Zur Bestimmung der Laufzeit PTT(t_0) wird die Zeit gemessen, die eine Pulswelle benötigt, um vom arteriellen Drucksensor 26 zum venösen Drucksensor 27 zu gelangen.

Auch wenn die Meßstrecke a'+b'+c' in Fig. 1 eine lange Meßzeit erlaubt, ist zu berücksichtigen, dass sich längs dieser Strecke Elemente mit verschiedener Elastizität befinden. So haben beispielsweise Dialysator und Blutschlauch bezüglich der Elastizität unterschiedliche Eigenschaften. Zur Vermeidung von Störeinflüssen kann daher auch nur über eine Meßstrecke längs des Blutschlauches stromauf oder stromab des Dialysators gemessen werden. Dann sind entweder stromab der Blutpumpe ein arterieller Drucksensor zur Messung der Laufzeit zwischen Pumpe und arteriellem Drucksensor oder zwei venöse Drucksensoren zur Messung der Laufzeit zwischen den beiden venösen Sensoren vorzusehen.

Fig. 2 zeigt den zeitlichen Verlauf der Drucksignale der Drucksensoren 26, 27. Deutlich ist zu erkennen, dass die Pulswelle erst an dem arteriellen und dann an dem venösen Drucksensor eintrifft. Die Laufzeit über die Messstrecke L zwischen arteriellem und venösem Drucksensor ist in Fig. 2 mit PTT bezeichnet. Um eine

besonders lange Messstrecke zu haben, sollte der arterielle Drucksensor 26 unmittelbar stromab der Blutpumpe 6 und der venöse Drucksensor 27 möglichst weit stromab der Blutkammer 3 in der Blutleitung angeordnet sein.

Während der Dialysebehandlung bestimmt die Auswerteinheit 30 fortlaufend die Laufzeit PTT (t) der Pulswellen und berechnet nach Gleichung (15) fortlaufend das relative Blutvolumen RBV(t).

Unter der Annahme eines nicht linearer Zusammenhang zwischen der Elastizität und dem Druck, wird eine Kennkurve für K(p) im Speicher abgelegt. Dann erfolgt die Berechnung des relativen Blutvolumens nach Gleichung (14).

Eine alternative Ausführungsform sieht nur einen venösen Drucksensor 27 in der Blutabführleitung 7 vor. Der arterielle Drucksensor 26 in der Blutzuführleitung 5 ist grundsätzlich nicht erforderlich. Anstelle des arteriellen Drucksensors kann das Auftreten der Pulswellen mit dem Hallsensor 33 der Blutpumpe detektiert werden.

Fig. 2 zeigt das Hallsignal des Sensors 33. Deutlich ist zu erkennen, dass die negativen Flanken des Hall- und Drucksignals übereinstimmen. Die Laufzeit über die Strecke zwischen Blutpumpe und venösem Drucksensor ist in Fig. 2 mit PTT₂ bezeichnet. Da der Magnet auf dem Rotor der Blutpumpe nur zu einem Signal pro Umdrehung führt und der Rotor zwei okkludierende Rollen aufweist, tritt das Hallsignal nur mit der halben Frequenz gegenüber dem Drucksignal auf.

Patentansprüche:

1. **Verfahren zur Bestimmung des Blutvolumens während einer extrakorporalen Blutbehandlung mit einer Blutbehandlungseinrichtung in einem extrakorporalen Blutkreislauf, der einen zu der Blutbehandlungseinrichtung führenden arteriellen Zweig einer Blutleitung und einen von der Blutbehandlungseinrichtung abgehenden venösen Zweig der Blutleitung aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass Pulswellen in dem extrakorporalen Blutkreislauf generiert werden, wobei die Ausbreitungsgeschwindigkeit oder Laufzeit der sich im extrakorporalen Kreislauf ausbreitenden Pulswellen gemessen und aus der gemessenen Ausbreitungsgeschwindigkeit bzw. Laufzeit der Pulswellen das Blutvolumen bestimmt wird.**
2. **Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit oder Laufzeit der von einer Blutpumpe im extrakorporalen Kreislauf generierten Pulswellen gemessen wird.**
3. **Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die von der Blutpumpe generierten Pulswellen mit einem im extrakorporalen Kreislauf angeordneten Drucksensor detektiert werden.**
4. **Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutpumpe im arteriellen Zweig der Blutleitung stromauf der Blutbehandlungseinrichtung und der Drucksensor zum Detektieren der Pulswellen stromab der Blutbehandlungseinrichtung im venösen Zweig der Blutleitung angeordnet ist.**

5. **Verfahren nach Anspruch 4,**
dadurch gekennzeichnet, dass die von der Blutpumpe generierten Pulswellen mit einem zweiten Drucksensor detektiert werden, der stromauf der Blutbehandlungseinrichtung im arteriellen Zweig der Blutleitung angeordnet ist.
6. **Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,**
dadurch gekennzeichnet, dass das relative Blutvolumen $RBV(t)$ aus dem Verhältnis der Laufzeiten oder Ausbreitungsgeschwindigkeiten der Pulswellen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten t, t_0 der Blutbehandlung bestimmt wird.
7. **Verfahren nach Anspruch 6,**
dadurch gekennzeichnet, dass das relative Blutvolumen $RBV(t)$ aus der zeitlichen Änderung der Laufzeit der Pulswellen nach der folgenden Gleichung berechnet wird:

$$RBV(t) = \frac{1 - \frac{\rho_w}{\rho(t_0)}}{\left(\frac{PTT(t)}{PTT(t_0)} \right)^2 - \frac{\rho_w}{\rho(t_0)}}$$

wobei

$PTT(t)$ und $PTT(t_0)$ die Laufzeit der Pulswellen über einen Streckenabschnitt des extrakorporalen Blutkreislaufs mit einer vorgegebenen Länge L zum Zeitpunkt t und t_0 und ρ_w die Massendichte von Wasser und $\rho(t_0)$ die Massendichte des Blutes zu Beginn der Blutbehandlung ist.

8. **Vorrichtung zur Bestimmung des Blutvolumens während einer extrakorporalen Blutbehandlung in einem extrakorporalen Blutkreislauf**

(I), der einen zu einer Blutbehandlungseinrichtung (1) führenden arteriellen Zweig (5) einer Blutleitung (5, 7) und einen von der Blutbehandlungseinrichtung abgehenden venösen Zweig (7) der Blutleitung (5, 7) aufweist, mit

Mitteln (26, 27, 30) zum Messen der Ausbreitungsgeschwindigkeit oder Laufzeit von sich in dem extrakorporalen Kreislauf ausbreitenden Pulswellen,

gekennzeichnet durch

Mittel (6) zum Generieren von Pulswellen in dem extrakorporalen Kreislauf (I), und

Mittel (30) zum Bestimmen des Blutvolumens, die derart ausgebildet sind, dass das Blutvolumen aus der gemessenen Laufzeit oder Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswellen bestimmbar ist.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet, dass im extrakorporalen Kreislauf (I) eine Blutpumpe (6) angeordnet ist, wobei die Mittel (26, 27, 30) zum Messen der Laufzeit oder Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswellen derart ausgebildet sind, dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit oder Laufzeit der von der Blutpumpe (6) im extrakorporalen Kreislauf generierten Pulswellen gemessen wird.
10. Vorrichtung nach Anspruch 8 oder 9,
dadurch gekennzeichnet, dass im extrakorporalen Kreislauf (I) ein Drucksensor (27) zum Detektieren der von der Blutpumpe (6) generierten Pulswellen angeordnet ist.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10,
dadurch gekennzeichnet, dass die Blutpumpe (6) im arteriellen Zweig (5) der Blutleitung (5, 7) stromauf der Blutbehandlungseinrichtung (1) und der Drucksensor (27) zum Detektieren der Pulswellen stromab der Blutbehandlungseinrichtung im venösen Zweig (7) der Blutleitung (5, 7) angeordnet ist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet, dass ein zweiter Drucksensor (26) zum Detektieren der Pulswellen stromauf der Blutbehandlungseinrichtung (1) im arteriellen Zweig der Blutleitung (5, 7) angeordnet ist.
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12,
dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel (30) zum Bestimmen des relativen Blutvolumens derart ausgebildet sind, dass das relative Blutvolumen $RBV(t)$ aus dem Verhältnis der Laufzeiten oder Ausbreitungsgeschwindigkeiten der Pulswellen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten t, t_0 der Blutbehandlung bestimmbar ist.
14. Vorrichtung nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass die Mittel (30) zum Bestimmen des relativen Blutvolumens derart ausgebildet sind, dass das relative Blutvolumen $RBV(t)$ aus der zeitlichen Änderung der Laufzeiten der Pulswellen nach der folgenden Gleichung berechnet wird,

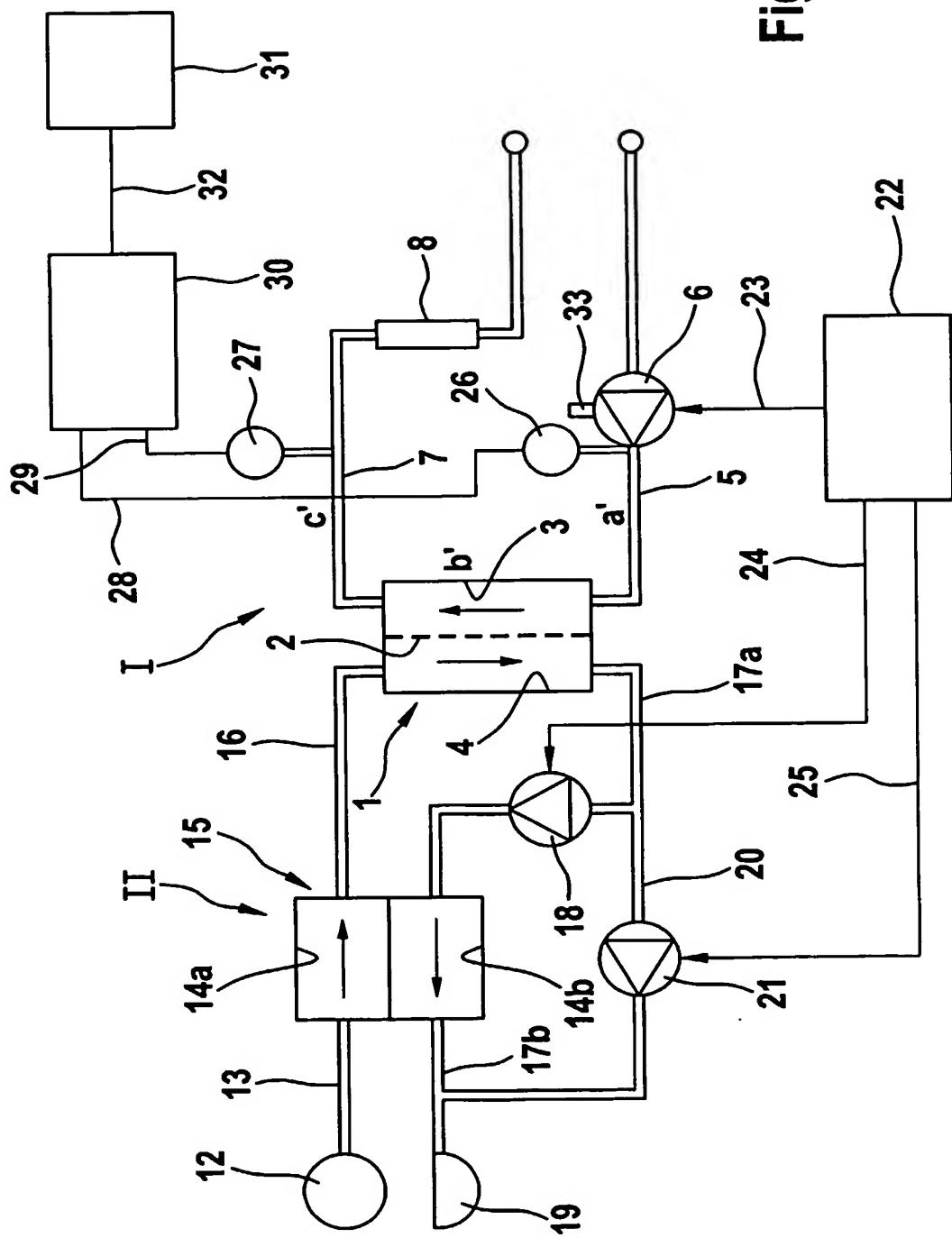
$$RBV(t) = \frac{1 - \frac{\rho_w}{\rho(t_0)}}{\left(\frac{PTT(t)}{PTT(t_0)} \right)^2 - \frac{\rho_w}{\rho(t_0)}}$$

wobei

PTT(t) und PTT(t_0) die Laufzeit der Pulswellen über einen Streckenabschnitt des extrakorporalen Blutkreislaufs mit einer vorgegebenen Länge L zum Zeitpunkt t und t_0 und ρ_w die Massendichte von Wasser und $\rho(t_0)$ die Massendichte des Blutes zu Beginn der Blutbehandlung ist.

1/2

Fig. 1



2/2

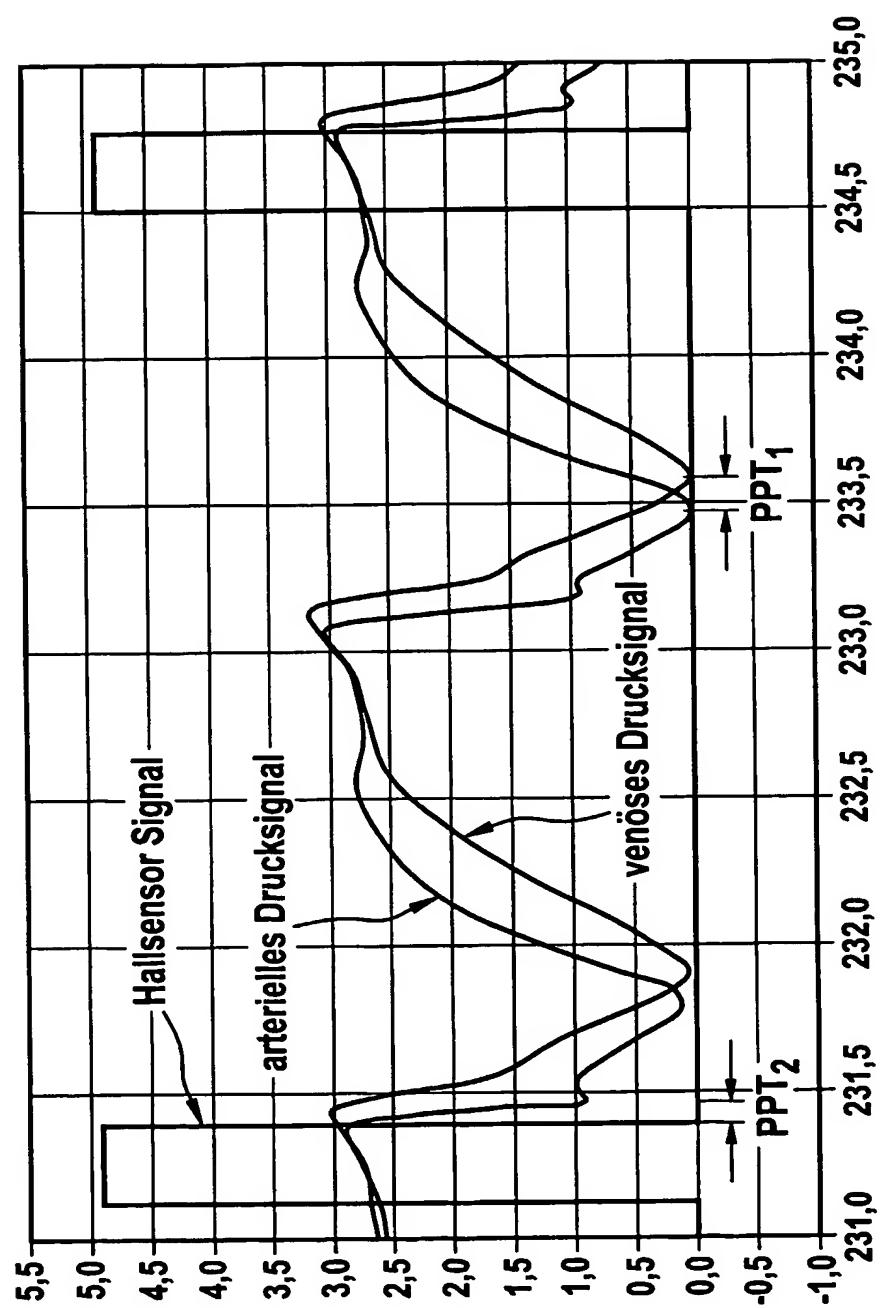


Fig. 2
ZEIT (s)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 05657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61M1/36 A61M1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61M A61B G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 100 51 943 A (FRESENIUS MEDICAL CARE DE GMBH) 16 May 2002 (2002-05-16) cited in the application paragraph '0011! - paragraph '0043!; figure 2 ---	8-14
A	DE 197 46 377 C (FRESENIUS MEDICAL CARE DE GMBH) 1 July 1999 (1999-07-01) cited in the application column 3, line 45 -column 5, line 43; figure 1 ---	8-14
A	EP 0 358 873 A (FRESENIUS AG) 21 March 1990 (1990-03-21) abstract; figure 1 -----	8-14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

14 August 2003

Date of mailing of the International search report

09/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böttcher, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/05657

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT Rule 39.1(iv) - method for treatment of the human or animal body by therapy

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP/05657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 10051943	A 16-05-2002	DE 10051943 A1		16-05-2002
		EP 1199029 A2		24-04-2002
		JP 2002177226 A		25-06-2002
		US 2002055672 A1		09-05-2002
DE 19746377	C 01-07-1999	DE 19746377 C1		01-07-1999
		EP 0911044 A1		28-04-1999
		JP 11216180 A		10-08-1999
EP 0358873	A 21-03-1990	DE 3827553 C1		26-10-1989
		AT 106756 T		15-06-1994
		DE 58907818 D1		14-07-1994
		EP 0358873 A1		21-03-1990
		ES 2057028 T3		16-10-1994
		JP 2211173 A		22-08-1990
		JP 2869735 B2		10-03-1999
		US 5230341 A		27-07-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP/05657

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61M1/36 A61M1/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61M A61B G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 100 51 943 A (FRESENIUS MEDICAL CARE DE GMBH) 16. Mai 2002 (2002-05-16) in der Anmeldung erwähnt Absatz '0011! - Absatz '0043!; Abbildung 2 ---	8-14
A	DE 197 46 377 C (FRESENIUS MEDICAL CARE DE GMBH) 1. Juli 1999 (1999-07-01) in der Anmeldung erwähnt Spalte 3, Zeile 45 - Spalte 5, Zeile 43; Abbildung 1 ---	8-14
A	EP 0 358 873 A (FRESENIUS AG) 21. März 1990 (1990-03-21) Zusammenfassung; Abbildung 1 -----	8-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist!
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

14. August 2003

09/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böttcher, S

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. 1-7
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu einer Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP/05657

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
DE 10051943	A 16-05-2002	DE 10051943 A1	16-05-2002		
		EP 1199029 A2	24-04-2002		
		JP 2002177226 A	25-06-2002		
		US 2002055672 A1	09-05-2002		
DE 19746377	C 01-07-1999	DE 19746377 C1	01-07-1999		
		EP 0911044 A1	28-04-1999		
		JP 11216180 A	10-08-1999		
EP 0358873	A 21-03-1990	DE 3827553 C1	26-10-1989		
		AT 106756 T	15-06-1994		
		DE 58907818 D1	14-07-1994		
		EP 0358873 A1	21-03-1990		
		ES 2057028 T3	16-10-1994		
		JP 2211173 A	22-08-1990		
		JP 2869735 B2	10-03-1999		
		US 5230341 A	27-07-1993		